

# Większa odpowiedź molekularna na leczenie nilotynibem w leczeniu trzeciego rzutu u chorego na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej odpowiadającego suboptymalnie na imatynib i dazatynib

Major molecular response achieved on the third-line nilotinib therapy in a patient with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib and dasatinib

Tomasz Sacha

Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

## Streszczenie

Toksyczność niehematologiczna towarzysząca leczeniu dazatynibem może wynikać z mało selektywnego działania tego inhibitora wobec kinazy *bcr/abl1* i blokowania dodatkowych dróg sygnałowych zależnych od kinaz z rodziny SRC. Opisano przypadek chorego na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonego imatynibem (IM), po utracie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej uzyskanej po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, u którego zastosowano dazatynib w leczeniu drugiego rzutu z powodu oporności na IM. Po 7 latach leczenia dazatynibem nie uzyskano większej odpowiedzi molekularnej (MMR), a dodatkowo doszło do dwóch epizodów wysięku opłucnowego, które były powodem zaprzestania leczenia. Po ustąpieniu wysięków wdrożono leczenie nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg/dobę, uzyskując po 9 miesiącach MMR.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, toksyczność niehematologiczna, wysięki opłucnowe, dazatynib, nilotynib w leczeniu trzeciego rzutu

*Hematologia 2013; 4, supl. B: 1–3*

## Abstract

Non-hematological toxicity of dasatinib could result from low selectivity against *bcr/abl1* kinase and inhibition of additional pathways related to SRC kinase family. The case of patient with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib (IM) for loss of complete cytogenetic response achieved after autologous hemopoietic stem cell transplantation is described. Dasatinib was administered as the second line treatment due to resistance to IM. After 7 years of therapy with dasatinib a major molecular response (MMR) has not been achieved, furthermore two episodes of pleural effusion occurred, which were the reason for permanent treatment discontinuation. After resolution of pleural effusion nilotinib in dose of 400 mg twice a day have been introduced. The MMR have been achieved after 9 months of treatment.

**Key words:** chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors, non-hematological toxicity, pleural effusions, dasatinib, nilotinib in third-line treatment

*Hematologia 2013; 4, supl. B: 1–3*

**Adres do korespondencji:** Tomasz Sacha, Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: sachatom@gmail.com

## Wprowadzenie

W dobie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) w terapii przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*) niezwykle ważnym celem leczenia jest uzyskanie większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*), o ile można dokonać jeszcze większej redukcji liczby komórek białaczkowych i osiągnąć trwałą odpowiedź. Rokowania u pacjentów, u których uzyskano MMR, są bardzo dobre — pozwalają prognozować wieloletnie przeżycia wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) [1, 2]. Istotnym ograniczeniem możliwości osiągnięcia takiego wyniku leczenia jest oporność, której mechanizmy wciąż nie są do końca poznane, oraz działania niepożądane leków zmuszające do ich czasowego odstawiania, zmniejszenia dawkowania lub całkowitego zaprzestania leczenia. Wszystko to może negatywnie wpływać na skuteczność i ostateczny wynik leczenia.

W pracy przedstawiono przypadek chorego na CML w fazie przewlekłej, u którego MMR uzyskano po wdrożeniu leczenia nilotynibem jako terapii trzeciego rzutu, po nieskutecznym leczeniu imatynibem (IM) i dazatynibem.

## Opis przypadku

U 52-letniego mężczyzny chorego na CML w fazie przewlekłej, rozpoznanej w październiku 1990 roku, w badaniu cytogenetycznym we wszystkich 20 analizowanych metafazach wykryto chromosom Filadelfia (Ph, *Philadelphia*), a w badaniu molekularnym — transkrypt genu *BCR/ABL1* o typie b3a2. Zgodnie ze wskaźnikami rokowniczymi Sokala i Hasforda chory klasyfikował się do grupy niskiego ryzyka. Dzięki zastosowanemu leczeniu (preparat hydroksymocznika w średniej dawce 1500 mg/d.) uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*). W marcu 1996 roku chorego poddano procedurze autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), po której stosowano leczenie podtrzymujące interferonem alfa ( $INF\alpha$ ). W wyniku przeszczepienia osiągnięto całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*), która została utracona w sierpniu 1997 roku. Zastosowano leczenie skojarzone  $INF\alpha$  i arabinozydem cytozyny, uzyskując utrzymanie CHR i mniejszą odpowiedź cytogenetyczną (odsetek komórek z chromosomem Ph

wynosił 50%). Następnie włączono IM w dawce 400 mg/dobę i po roku leczenia uzyskano CCyR bez osiągnięcia MMR. W wykonanej analizie sekwencjonowania domeny kinazy ABL nie wykryto jej mutacji. Wdrożono leczenie dazatynibem w dawce 100 mg/dobę. Po roku leczenia nadal nie uzyskano MMR (kryterium odpowiedzi optymalnej w leczeniu drugiego rzutu) i podjęto decyzję o zwiększeniu dawki dazatynibu do 140 mg/dobę. Po 57 miesiącach leczenia nadal nie uzyskano MMR, wystąpił natomiast wysięk opłucnowy w 3. stopniu według CTC (*Common Toxicity Criteria*). Po odstawieniu leku, wdrożeniu leczenia diuretycznego i prednizonu wysięk nie ustąpił, dlatego podjęto decyzję o wykonaniu punkcji opłucnej. Po powrocie do stosowania dazatynibu w dawce 100 mg/dobę zaobserwowano tendencję do wzrostu leukocytozy i utratę CHR, podjęto więc decyzję o powrocie do dawki 140 mg/dobę. Po 6 tygodniach doszło do ponownego wysięku opłucnowego w 3. stopniu według CTC wymagającego odbarczenia. Po ustąpieniu tego powikłania rozpoczęto leczenie nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg/dobę. Po 9 miesiącach dobrze tolerowanej terapii uzyskano MMR.

## Dyskusja

Jednym z kryteriów Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European LeukemiaNet*) odpowiedzi suboptymalnej na leczenie IM jest brak uzyskania MMR do 18. miesiąca od chwili rozpoznania lub rozpoczęcia leczenia. Według obowiązujących rekomendacji ELN pacjenci, którzy osiągają odpowiedź suboptymalną, mogą odnieść korzyść z kontynuowania terapii IM w dotychczasowej dawce, jednak wśród ekspertów tworzących powyższe zalecenia przeważa pogląd, że odpowiedź suboptymalna powinna być traktowana jak niepowodzenie leczenia i być wskazaniem do jego zmiany. Potwierdzeniem tej opinii są wyniki badania potwierdzającego znaczenie rokownicze stosowanych kryteriów ELN odpowiedzi optymalnej i suboptymalnej wykazującego, że pacjentów, u których leczenie IM nie powiodło się, cechują gorsze przeżycie całkowite, mniejsze szanse na osiągnięcie CCyR oraz wyższe ryzyko jej utraty [3]. W innym badaniu także odnotowano gorsze rokowanie i wyższe ryzyko utraty CCyR u pacjentów, którzy uzyskali jedynie odpowiedź suboptymalną na leczenie IM [4]. Wyniki obu tych badań potwierdzają wcześniejsze raporty sugerujące gorsze rokowania u pacjentów uzyskujących jedynie odpowiedź suboptymalną [2].

W przedstawionym opisie przypadku 2-krotnie odnotowano odpowiedź suboptymalną — za

pierwszym razem dotyczyła ona IM, natomiast za drugim razem dazatynibu stosowanego w leczeniu drugiego rzutu. Wyniki badania START-R wykazały, że większe odsetki przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) i PFS są uzyskiwane u chorych, u których w leczeniu drugiego rzutu zastosowano dazatynib, nie zaś IM w dawce zwiększonej do 600 lub 800 mg/dobę [5]. U opisanego chorego po rocznym okresie leczenia dazatynibem nie uzyskano MMR (kryterium ELN odpowiedzi suboptymalnej w leczeniu drugiego rzutu). W takich przypadkach rekomendowano kontynuację leczenia z opcją allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [2], jednak pacjent nie wyraził zgody na tę procedurę. W piśmiennictwie nie ma dostępnych danych, które wspierałyby próby zmiany leku na alternatywny inhibitor II generacji w sytuacji, gdy nie wykrywa się mutacji genu *ABL*, a CCyR jest zachowana. Wdrożone leczenie dazatynibem w dawce zwiększonej do 140 mg/dobę w opisanym przypadku także nie doprowadziło do uzyskania MMR. Wysięki opłucnowe, które wystąpiły w tym przypadku po 57 miesiącach leczenia, mogły się wiązać z silnym blokowaniem przez dazatynib kinazy receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu beta (PDGFR- $\beta$ , *platelet-derived growth factor receptor*  $\beta$ ), co skutkuje znacznym zmniejszeniem ciśnienia płynu śródmiąższowego w płucach, lub hamowaniem kinaz należących do rodziny SRC, powodując zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych [6]. W trakcie całego okresu leczenia dazatynibem u chorego obserwowano limfocytozę krwi obwodowej, która jest uważana za czynnik ryzyka powstawania wysięków [7, 8]. Wystąpienie wysięków po blisko 5 latach leczenia potwierdza inne doniesienia o niebezpieczeństwie wystąpienia tego powikłania w dowolnym momencie terapii, także u chorych optymalnie odpowiadających na leczenie [6, 9]. Uzyskanie w opisywanym przypadku MMR po zastosowaniu nilotynibu wskazuje na możliwość osiągnięcia dobrego efektu terapii, mimo teoretycznie słabszego niż w przypadku podawania

dazatynibu hamowania kinazy bcr/abl1 w badaniach *in vitro* i podkreśla fakt, że istotne znaczenie w skuteczności leczenia ma między innymi efektywne stężenie leku w surowicy, na co wpływają sposób jego przyjmowania, stopień przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących jego przyjmowania, a także indywidualne różnice w zakresie metabolizmu. W opisanym przypadku nie pojawiły się objawy toksyczności ani krzyżowej nietolerancji nilotynibu, co umożliwiło skuteczne leczenie.

## Piśmiennictwo

1. Alvarado Y., Kantarjian H., Faderl S. i wsp. Significance of sub-optimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in long-term outcome for patients (Pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML). Blood 2007; 110: abstrakt 1932.
2. Baccarani M., Cortez J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 6041–6051.
3. Marin D., Milojkovic D., Olavarria E. i wsp. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. Blood 2008; 112: 4437–4444.
4. Franceschino A., Tornaghi L., Piazza R. i wsp. Imatinib failed to eradicate chronic myeloid leukemia in a patient with minimal residual disease. Haematologica 2006; 91 (6 suppl.): ECR14.
5. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. i wsp. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood 2007; 109: 5143–5150.
6. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3908–3914.
7. Mustjoki S., Eklom M., Arstila T.P. i wsp. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. Leukemia 2009; 23: 1398–1405.
8. Porkka K., Khoury H.J., Paquette R.L. i wsp. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. Cancer 2010; 116: 377–386.
9. Bergeron A., Rea D., Levy V. i wsp. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176: 814–818.